UNIVERSITE MOULOU-MAAMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE
COURS DE 4EME ANNEE MEDECINE
MODULE DE MICROBIOLOGIE

AGENTS TRANSMISSIBLES NON CONVETIONNELS

Les Prions

DR T.DJERBOUA

PHARMACIEN MAITRE ASSISTANT EN MICROBIOLOGIE

CHEF DE SERVICE DU LABORATOIRE CENTRAL DE BIOLOGIE MEDICALE

HOPITAL BELLOUA-CHU TIZI-OUZOU

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2017-2018

DEFINITION

la dénomination ATNC s'applique à des agents transmissibles qui ne sont ni des bactéries, ni des virus : les prions = protéine sans information génétique

Ce nom a été proposé par Prusiner en 1978 et découle de **Pr**otein et Infect**ion**

Les prions sont les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) qui atteignent aussi bien l'homme que l'animal

Encéphalopathie	la cible principale est **le cerveau**
Spongiforme	le cerveau s'altère et prend l'aspect d'**une éponge**
Subaiguë	l'évolution de la maladie est intermédiaire entre l'état aigu et l'état chronique
Transmissible	d'un individu **infecté** à un individu **sain**

Les ESST sont des maladies **neurodégénératives** caractérisées par une longue période d'incubation asymptomatique (parfois de plus de 40 ans chez l'homme) suivie par une maladie neurologique d'évolution subaiguë, létale chez 100 % des sujets en quelques semaines à quelques mois

DEFINITION

Une ESST est caractérisée par :

1.une déperdition neuronale liée à la mort des neurones.

2.une spongiose : apparition de vacuoles dans le cytoplasme des neurones et les prolongements dendritiques. la vacuolisation des neurones infectés donne au tissu cérébral un aspect d'éponge

3.une gliose : prolifération d'autres cellules (hyperastrocytose). y'a pas d'inflammation

4.la présence, inconstante, de « plaques » de formes variées. dépot amorphe de

Il n'est pas observé :

1, production d'interféron

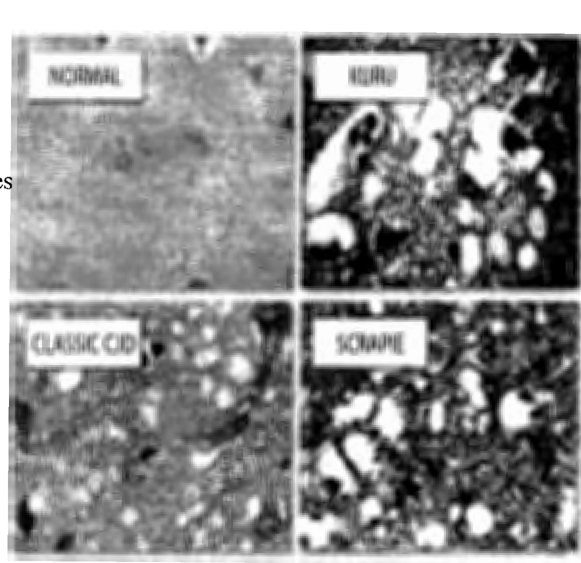
2. réaction inflammatoire d'où le terme d'encéphalopathie et non d'encéphalite

3. réaction immunitaire (l'absence d'anticorps spécifiques de l'agent infectieux empêche le diagnostic sérologique.

Toutes les ESST sont transmissibles

DEFINITION

Une ESST est caractérisée par :
1.une déperdition neuronale liée à la mort des neurones.
2.une spongiose : apparition de vacuoles dans le cytoplasme des neurones et les prolongements dendritiques. la vacuolisation des neurones infectés donne au tissu cérébral un aspect d'éponge
3.une gliose : prolifération d'autres cellules (hyperastrocytose).
4.la présence, inconstante, de « plaques » de formes variées.



Il n'est pas observé :

1, production d'interféron

2. réaction inflammatoire d'où le terme d'encéphalopathie et non d'encéphalite

3. réaction immunitaire (l'absence d'anticorps spécifiques de l'agent infectieux empêche le diagnostic sérologique.

Toutes les ESST sont transmissibles

CLASSIFICATION DES ESST .

les ESST animales

- la **tremblante du mouton** ou scrapie — **1730**
- l'encéphalopathie transmissible du vison — **1947**
- **l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)** — **1986**

  c'est la **maladie des « vaches folles »**.

les ESST humaines

- la **maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)** — **1920**
- la maladie de Gertsmann-Sträussler-Sheinker **(GSS)** — **1936**
- le **kuru** — **1957**
- l'insomnie fatale familiale **(IFF)** — **1986**
- la **nouvelle variante de MCJ (nv-MCJ)** — **1994**

▶ D'autres maladies neurodégénératives présentant les caractéristiques cités avant sont suspectés d'etre dues a des prions notament la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (piste en cours d'inverstigation)

Origine, Nature biochimique et réplication des Prions infectieux

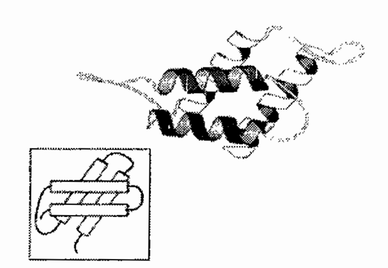
▶ Les PrPsc sont des PrPc ayant subi des changement conformationnels ayant pour origine

*d'une mutation somatique d'une PrPc normale en PrPsc infectieuse

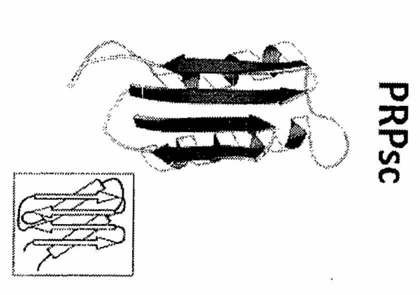
Celles-ci sont reponsables des formes sporadiques d'ESST

*d'une mutation dans le gène codant pour pour la PrPc a l'origine des formes familiales

*d'une introduction de la PrPsc dans un organisme sain a partir d'un organisme malade (cannibalisme, greffe d'organe, accident d'exposition au sang, alimentation, instrumentation médico-chirurgicale…)



PRPc



PRPsc

Origine, Nature biochimique et réplication des Prion

▶ Ce sont des molécules de nature glycoprotéique, issue d'une mutation somatique ou génétique d'une protéine naturelle = **La PrPc** (cellulaire) (Prion protéine cellulaire) les formes mutantes infectieuses sont appelée les **PrPr, PrPsc ou PrPres** en raison de leurs réssistance aux protéases cellulaires (resiste à l'hydrolyse.

▶ Cette protéine naturelle PrPc dont la répartition et les fonctions sont toujours en exploration semble être ubiquitaire mais particulièrement exprimée dans le système nerveux central

▶ Au niveau cellulaire la PrPc est localisée au niveau membranaire et cytoplasmique, elle semble avoir plusieurs fonctions notamment un role antiapoptotique, de signalement transmembrannaire, adhesion a la matrice extracellulaire…

▶ La PrPc semble avoir une demi vie très courte de l'ordre de 05H, sa destruction est assurée par les protéases cellulaires

Origine, Nature biochimique et réplication des Prions infectieux

▶ Les dits changements conformationnels procurent aux PrPsc :

✓ La capacité d'induire un changements conformationnels chez les PrPc seines =) forme de « reproduction » d'où la nature « infectieuse » du prion

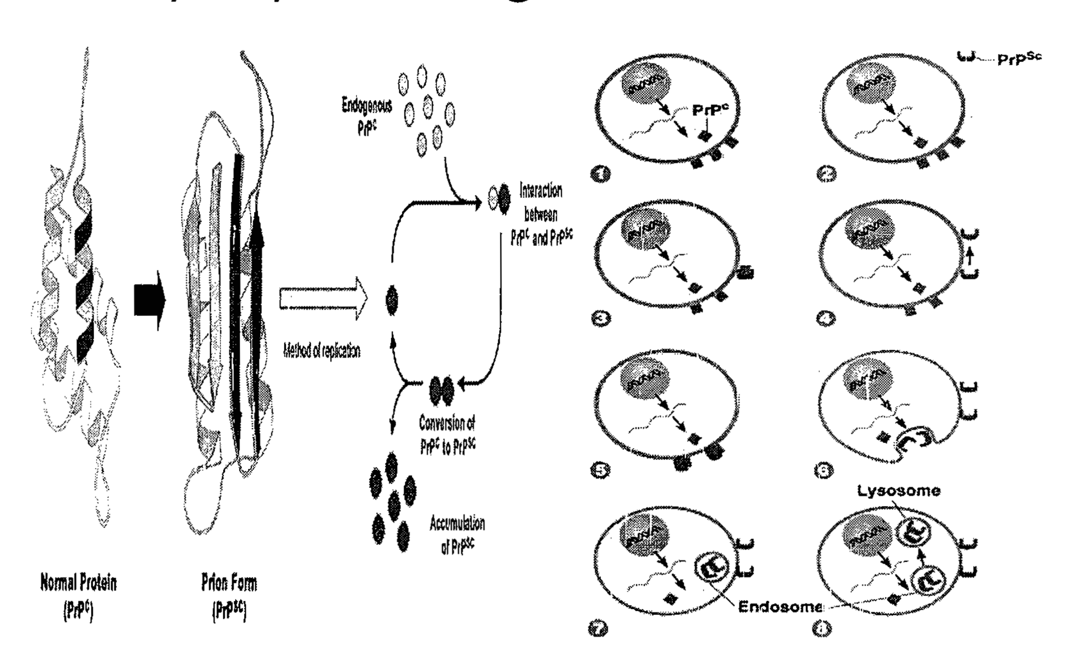
✓ La capacité d'aggrégation (précipitation sous forme amyloide amorphe)

✓ La résistance a l'action des protéases =) accumulation cellulaire et tissulaire

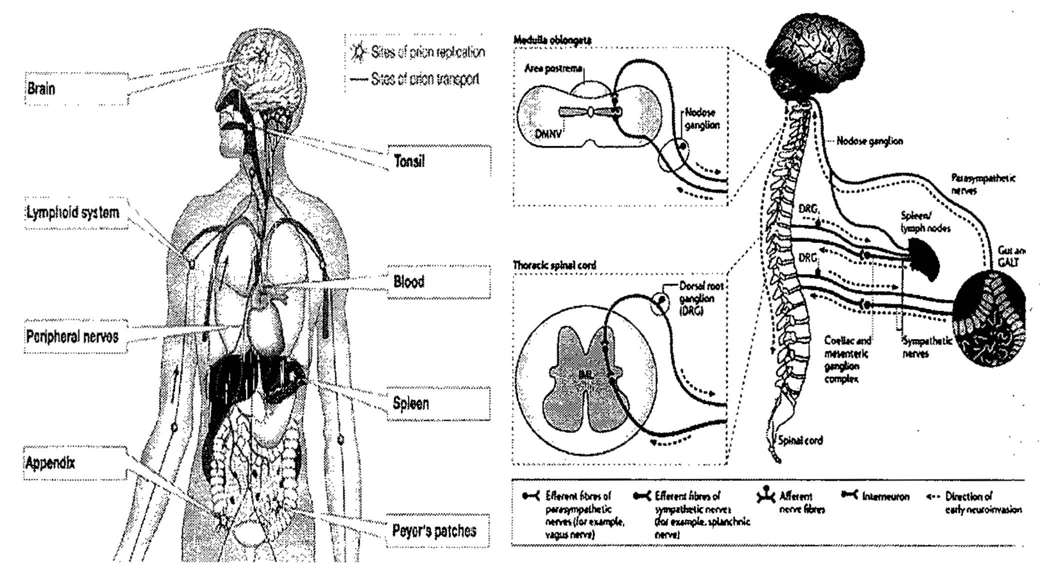
✓ La résistance a la plupart des procédés de désinfection et stérilisation utilisés pour les agents conventionnels les plus coriaces.

stérilisation : Procedé prions à T ↗ pendant 40 mn. (30 mn) 131 °C.

Physiopathologie



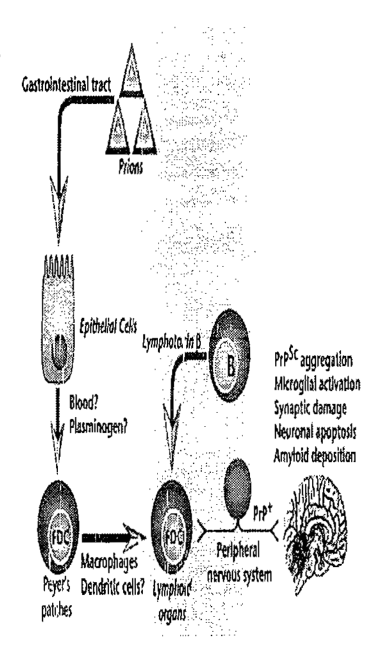
Cycle infectieux : relation lymphe-SNC



Cycle infectieux

Dans le cas d'une infection par voie orale, la longue période cliniquement asymptomatique est une phase active de **réplication** de l'agent infectieux :

- il se réplique d'abord dans **le système immunitaire** (amygdales, plaques de Peyer, ganglions, rate) : les cibles cellulaires sont les lymphocytes B qui vont assurer le transport vers les follicules lymphoïdes secondaires.
- dans les formations lymphoïdes secondaires, les **cellules dendritiques folliculaires** sont le site de réplication privilégié.
- à partir des fibres nerveuses des organes lymphoïdes, la PrP infectieuse <u>migre vers le système nerveux central</u> où la "multiplication" devient quasiment exponentielle.
- la colonisation du système nerveux central est détectable à partir du début de la seconde moitié de la phase asymptomatique.
- dans les neurones, la "multiplication" a pour conséquence **l'accumulation** de la PrP sous forme de PrP^{RES} : cette forme anormale dérive de la forme normale PrP^{C} endocytée par la cellule pour son recyclage.
- la PrP^{RES} n'est pas digérée par les protéases cellulaires et s'accumule dans des **vacuoles**. Quand les vacuoles fusionnent, elles conduisent à la **spongiose** optiquement visible : **le neurone meurt** et libère la PrP^{RES}.

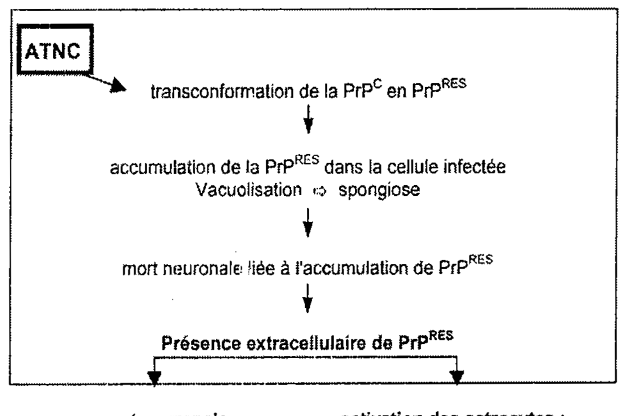


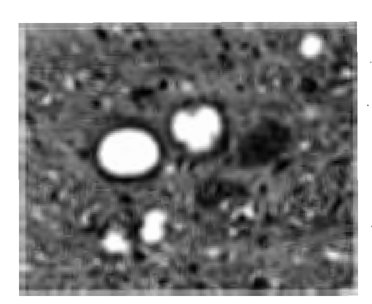
Cycle infectieux

<u>**La PrP^{RES}** libérée</u>

⇨se fixe aux neurones non infectés, ce qui induit leur **apoptose**

⇨active les astrocytes, ce qui induit **la gliose** et une libération de cytokines capables de léser des neurones.





<u>**Vacuolisation cérébrale**</u>

Diagnostic, traitement et prévention de l'infection a prion

- En ante-Mortem : diagnostic clinique
- En post mortem :

1) examen anatomopathologique du tissus cerebral
2) Détections de la PrPsc par ELISA
3) Détection des gènes mutants de la PrPc → forme familiale.

Il n'existe aucune traitement, l'incubation est longue mais le deces surveins rapidement après installation des symptomes. Il n'existe pas de vaccin.

La prévention est basée sur le respect des règles de spérilisation type «Prion » =) traitement thermo-chimique prolongée du matériel et des surfaces ou utilisation de matériel a usage unique